

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 851

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Pierre HANNOUN

Né le 17 Mars 1928 à CONSTANTINE (Algérie)

présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CLINIQUE
DE L'HORMONE SOMATOTROPE
DANS LE TRAITEMENT
DES OSTEOSES RAREFIANTES
SECONDAIRES A LA SUPPRESSION
OVARIENNE

Président : Monsieur F. COSTE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI'

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre HANNOUN

Né le 17 mars 1928 à Constantine
(Algérie)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

ETUDE CLINIQUE
DE L'HORMONE SOMATOTROPE
DANS LE TRAITEMENT DES OSTEOPES RAREFIANTES
SECONDAIRES A LA SUPPRESSION OVARIENNE

--:-

Président : Monsieur F. COSTE (Professeur)

--:-

D.F. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR.....Jean VERNE

I. PROFESSEURS

	MM
Anatomie.....	CORDIER
Anatomie pathologique.....	DELARUE
Bactériologie.....	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education) phys. et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale.....	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale.....	BERNARD J
Carcinologie.....	N.
Chimie Méd.....	JAYLE
{ Hôtel Dieu.....	BROCQ
Clinique Chir. { Broussais.....	G.d'ALLAINES
{ Salpêtrière.....	MOULONGUET
{ Cochin.....	QUENU
Clinique Chir. réparatrice et) orthop.)	{ MERLE d'AUBI- GNE
Clinique de Cardiologie.....	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.....	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.....	MONOD
Clinique de la Tuberculose.....	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.....	{ PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.....	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang.....	CHEVALLIER
Clinique mal. du système nerv.....	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
	J. BESANÇON
Cliniques Médicales	MOREAU
	de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGREGÉS ET AGREGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSER GOUYGOU	Pat. Chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER (Cl) POILLEUX THOMERET VERNE (J M)
Bactériologie	(CHRISTOL NEVOT	Pat. expé- riment.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH
Biol. méd.	BOURLIERE		(POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL
Chimie méd.	(ETTORI POLONOVSKI J		(BARGETON DEJOURS PARROT
Dermato-syphil.	DUPERRAT		(DJOURNO GOUGEROT
Embryologie	TUCHMANN BULLIARD		(KREIS
Histologie	COUJARD N...		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal. infect.	BASTIN		
Médecine)	(DEROBERTE		
légale et)	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY BREGEAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		
Obstétrique			
Ophtalmo- logie	(	Pédiatrie	(
Orthopédie	(	Pharmacol.	(
Oto-rhino- laryngo.)	(	Physiol.	(
Parasito.	(	Physique	(
Parasito.col.	(	médicale	(
Pat. chir.	(	Pneum. phthis.	(

MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK PICHOT	Stomato.....{ CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie.....KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.....CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie.....	COUVELAIRE
	HUGUIER		{ BROUET
	LEGER		DREYFUS
Clinique chir	PADOVANI		FAUVERT
	ROUX	Clinique mèl.	HAGUENAU
	RUDLER		HAMBURGER
	{ SICARD		KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			MARCHAL
obstét. } { MAYER			{ SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté.....M. MOREL
Secrétaire-Adjoint.....Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef.....Dr HAHN
Conservateur.....Melle GOICHON
.....Melles DUMAITRE
Bibliothécaires.....LE NOIR
.....METIN
.....QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

A la Mémoire de mon Père

A mes Soeurs et Nièces

A ma Famille

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Florent COSTE

Professeur de la Chaire de Rhumatologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de profonde gra-
titude pour l'honneur qu'il
nous fit en acceptant de prési-
der cette thèse.

A notre Maître le Docteur Fernand LAYANI

Médecin de la Pitié

Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de respectueux
attachement et de profonde
gratitude pour l'honneur qu'il
nous fit en nous confiant la
réalisation de ce travail.

Au docteur Y. CHAOUAT

Chef de Clinique à la Faculté de
Médecine de Paris
Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui nous a apporté ses conseils
éclairés , son aide précieuse
et sans lequel ce travail ne
serait pas.

ETUDE CLINIQUE
DE L'HORMONE SOMATOTROPHE DANS LE TRAITEMENT
DES OSTEOPOROSES RAREFIANSES SECONDAIRES
A LA SUPPRESSION OVARIENNE

-:-

INTRODUCTION

—:—

Dans le cycle des travaux expérimentaux effectués dans le service de notre maître le Docteur Layani, deux thèses (Y. Chaouat 1953 et V. Abitbol, 1956) ont été récemment consacrées aux problèmes posés par le déséquilibre du triangle endocrinien, hypophyso-surrénalo-ovarien sur le tissu osseux.

Le but de ce travail est l'étude des effets cliniques de la S.T.H. sur les ostéoses raréfiantes de la femme castrée ou après la ménopause.

LES BASES CLINIQUES DU TRAVAIL

—:—

L'interruption de la vie génitale de la femme qu'elle soit physiologique ou chirurgicale se fait rarement sans dommage : ainsi parmi les troubles qu'entraîne la ménopause ou la castration les troubles osseux occupent une place importante.

En dehors des manifestations inflammatoires aiguës ou chroniques, après la ménopause, la malade femme vient consulter assez souvent pour des phénomènes algiques.

Ces phénomènes algiques relèvent de causes diverses parmi lesquelles la sénescence globale du tissu ostéo-articulaire qui

tient une place importante et qui apparaît lors de la suppression de l'activité anabolisante de la folliculine sur le système osseux. Par ailleurs, ces faits sont d'autant plus marqués que cette sénescence atteint un système ostéo-articulaire fragilisé antérieurement par des troubles statiques ou inflammatoires.

On peut faire entrer ces malades femmes, algiques, dans deux cadres cliniques très particuliers :

1.- Certaines femmes sont des polyalgiques, se plaignant d'algies communément appelée "climatériques". Le siège exact des douleurs est difficile à faire préciser ; cependant elles souffrent de l'axe pelvo-rachidien. Ces femmes post-ménopausiques, physiologiquement ou chirurgicalement, sont des sujets amaigris à la peau fripée, facilement décollable, aux muscles atrophiés avec hyperlaxité articulaire due à l'hypotonie musculo-ligamentaire. Ce sont habituellement des femmes frêles, anxieuses et déprimées. L'examen radiologique de ce groupe clinique objective une raréfaction de tout le système osseux avec, sur l'axe rachidien, des vertèbres pâles, lavées, cernées de deuil ; des disques ballonnés et une absence totale de processus constructif malgré les troubles statiques importants de la colonne de ces malades hyperlordotiques ou cyphoscoliotiques.

2.- Le deuxième groupe clinique de ces algiques post-ménopausiques, est constitué de femmes qui grossissent, venant consulter surtout pour des troubles articulaires uni ou pluri-focaux. Ces malades de forte corpulence, ont une peau

épaissie, un faciès rubicond et donnent une impression de vigueur évidente. Si on pratique chez elles un examen radiologique du système osseux, on constatera l'existence d'un processus constructif articulaire et péri-articulaire d'apparition vraisemblablement récente.

3.- Entre ces deux groupes d'algiques, se situent les femmes ménopausées ou castrées, ne présentant aucune manifestation pathologique, et qui se sont adaptées harmonieusement à la cessation de l'activité gonadique.

Ainsi, cliniquement, la privation de la fonction ovarienne, qu'elle soit la conséquence d'une castration chirurgicale ou physiologique, retentit sur le système osseux de la femme. En pathologie, les réactions du système osseux se font donc dans deux sens différents :

- Certaines malades font des ostéoses raréfiantes : leur système osseux se raréfie ; ce sont généralement des femmes amaigries et polyalgiques.

- Tandis que d'autres malades construisent de l'os, font des arthroses qui sont à l'origine de leurs troubles articulaires. Ces femmes habituellement grossissent ; elles anabolisent tandis que les premières catabolisent.

Biologiquement, ces deux types cliniques ont des points communs : dans ces deux groupes on retrouve une augmentation du taux d'élimination urinaire de la folliculo-stimuline hypophysaire qui témoigne de la suppression du frein ovarien à l'égard de l'hypophyse antérieure ainsi libérée. Le taux d'élimination urinaire

des phénol-stéroïdes ainsi que celui du prégnandiol est augmenté de façon notable alors que le chiffre des 17 céto-stéroïdes éliminés est notablement bas.

A la période de la cessation totale de l'activité ovarienne, l'étude de la cytologie vaginale nous montre sur les frottis des cellules parabasales rassemblées en traînées sur les lames. Ces cellules ont souvent des noyaux hyperchromatiques à contours irréguliers. En cas de ménopause débutante, ou peu avancée, les cellules superficielles basophiles à gros et à petits noyaux prédominent, tandis qu'on note un taux faible des acidophiles.

A côté de ces points communs, il existe cependant deux éléments biologiques qui distinguent ces deux groupes d'"algiques post-ménopausiques".

- Dans les ostéoses raréfiantes, la phosphorémie est basse ou de chiffre normal tandis qu'on observe fréquemment une augmentation du taux d'élimination urinaire des 11 oxy-stéroïdes.

- Dans le deuxième groupe de malades, ou arthrosiques, porteurs de proliférations constructives péri-articulaires, on note très souvent, un taux élevé du phosphore sanguin dont les chiffres oscillent entre 30 et 40 mg par litre. Le chiffre des 11 oxy-stéroïdes éliminés est généralement voisin de la normale.

C'est à partir de ces constatations cliniques et biologiques qu'est née l'hypothèse de l'origine hypophysaire des manifestations osseuses et ostéo-articulaires de la période post-ménopausique.

LES TRAVAUX EXPERIMENTAUX ANTERIEURS

-:-

L'action de la folliculine sur le métabolisme calcique a été étudiée par Riddle et Dotti, Zondek et Marx, Pfeiffer et Gartner en Amérique, ainsi que par Benoit et ses collaborateurs, Grangaud, Fabiani, Serfati ; et surtout Clavert dans sa thèse. Cette action de la folliculine a fait l'objet de travaux plus récents de d'Allemagne : l'os folliculinique est le résultat d'une ostéogénèse importante au niveau de tous les os du squelette, principalement au niveau des os longs. Dès que cesse l'action de la folliculine, l'os néoformé se résorbe. De plus, lors d'un traitement prolongé à partir du 60ème jour apparaissent des phénomènes de résorption malgré la continuation des injections.

En 1926, d'Alsace avait attiré l'attention sur les relations entre la castration ovarienne et la ménopause artificielle ; et en 1928, Mathieu Pierre Weill décrivait le rhumatisme de la ménopause.

Ainsi est née la thérapeutique par les oestrogènes naturels et de synthèse des décalcifications post-ménopausiques, bientôt associée aux androgènes dont l'effet d'anabolisme protidique vient s'ajouter aux effets oestrogéniques.

La surrénale intervient également dans le métabolisme osseux. Albright envisage chez la femme deux périodes : une période d'activité génitale qu'il appelle "ménach" se terminant à la ménopause et qui est une phase d'anabolisme osseux ; puis à partir de la ménopause la suppression de l'activité

ovarienne, qu'elle soit artificielle ou physiologique, laisse le champ libre à l'activité surrénalienne et c'est cette activité qui commande la seconde période qu'il dénomme "adrénach" se terminant à l'adrénopause et qui est marquée par la prééminence de l'hormone protido-glucidique créant un catabolisme protidique lequel favorise l'ostéoclasie entraînant une chute de la fixation calcique, une augmentation des excréta urinaires et fécaux calciques, une augmentation de l'excrétion azotée urinaire parallèle à une nette diminution du taux urinaire des 17 céto-stéroïdes. Ulrich, Copp, Ashy, Rheinhardt ont observé chez des rats normaux et hypophysectomisés les effets de l'A.C.T.H. sur le métabolisme du calcium marqué Ca^{45} .

Dans la thèse de Y. Chaouat, il a été prouvé expérimentalement chez la rate que pendant la période de vie génitale il existait, du moins à l'égard de l'os, un équilibre entre les sécrétions anabolisantes ovariennes et les sécrétions catabolisantes de la surrénale. L'ovaire a ainsi un rôle de frein hypophysaire. On enlève l'ovaire, l'hypophyse antérieure est alors libérée

On peut donc émettre l'hypothèse que les réactions présentées par l'appareil locomoteur féminin, lorsque l'activité ovarienne cesse d'exister, se classent dans trois groupes

a) Le premier groupe comprend celles qui restent équilibrées, dont l'organisme et en particulier leur système endocrinien hypophyso-surrénalien s'est adapté harmonieusement sans aucune manifesta-

tion pathologique au déséquilibre qu'aurait pu provoquer la suppression physiologique ou chirurgicale de la fonction gonadique. Ce déséquilibre peut se faire dans deux sens différents.

b) Le deuxième groupe comprend des femmes qui sécrèteraient de l'A.C.T.H. en quantité, qui catabolisent, maigrissent et font de l'ostéose raréfiante.

c) A côté de ce groupe de femmes qui catabolisent, on peut rencontrer toute une catégorie de femmes post-ménopausiques, qui produiraient par contre de la S.T.H. en quantité, anabolisent, grossissent et font du rhumatisme pseudo-acromégalique.

Cette hypothèse est basée sur le rôle freinateur de l'ovaire à l'égard de la S.T.H.. Le ralentissement de la croissance après la puberté, a toujours intrigué les observateurs et a fait supposer qu'il existait un antagonisme entre la croissance somatique et le développement sexuel. Aussi, lorsque Evans et Simpson (1931) signalèrent que les rates castrées étaient plus sensibles à l'action des extraits ante-hypophysaires que les animaux intacts, considéra-t-on les glandes génitales comme des inhibiteurs de croissance somatique. L'oestrone peut ralentir d'environ 20 à 30 % la croissance du jeune rat. Son action est à la fois directe et indirecte. Directe, par une influence nocive sur les cartilages épiphysaires : Silberberg et coll. (1942-1945) ont montré que les oestrogènes déterminent une soudure épiphysaire prématurée. L'influence indirecte se traduit par une perturbation du métabolisme organique et des modifications structurales de l'ante-hypophyse.

Expérimentalement, V. Abitbol, dans sa thèse inspirée dans le service du Docteur Layani, a montré que chez la rate sénile castrée, l'hormone somatotrope pouvait favoriser la fixation calcique osseuse, vraisemblablement en agissant par stimulation de la matrice protidique de l'os. Selye (1955) a montré que la S.T.H. avait une action stimulante osseuse en agissant sur le cartilage épiphysaire.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA NATURE ET DU ROLE DE L'HORMONE SOMATOTROPE

-:-

Parmi les hormones élaborées par le lobe antérieur de l'hypophyse, la somatotrope occupe une place à part. C'est la seule hormone ante-hypophysaire qui agisse directement et non par l'intermédiaire d'un récepteur glandulaire. Principal régulateur hormonal du développement somatique des vertébrés supérieurs, elle exerce une action spécifique sur la croissance viscérale et squelettique. Hormone métabolique, elle joue aussi un rôle primordial dans la régulation du métabolisme des protéines, des glucides et des graisses.

Evans, en 1929, en confrontant ses résultats d'hormonothérapie hypophysaire avec ceux de Benedict, Putnam et Teel, fut conduit à postuler l'existence d'un principe hypophysaire de croissance. Ce n'est qu'en 1944 que cette notion s'imposa définitivement avec Li et Evans qui réussirent à isoler l'hormone somatotrope à l'état de protéine chimiquement pure. Ce n'est qu'après l'isolement chimique de la S.T.H. et grâce aux expérien-

ces systématiques de Evans et coll. (1948) et Simpson et coll. (1949) que la notion d'hormone somatotrope s'imposa définitivement.

Nombreuses sont les techniques d'extraction de l'hormone de croissance. Deux sont surtout à retenir : celle de Li (1944-1945) qui, par purification protéique selon les méthodes classiques, permet d'isoler l'hormone à l'état de protéine chimiquement pure, à raison de 50 à 60 mg d'hormone par kilogramme de glande fraîche. La technique de Wilhelmi par une extraction alcoolique à basse température, suivie d'une purification par précipitation au point iso-électrique, permet l'obtention de 3 g d'hormone cristallisée par kilogramme de glande fraîche.

En l'absence d'une méthode satisfaisante, le dosage de l'hormone somatotrope est fait par des procédés biologiques. Trois techniques sont couramment utilisées : deux sont basées sur l'augmentation pondérale, soit du rat normal, soit du rat hypophysectomisé ; la troisième prend pour critère l'hypertrophie du cartilage épiphysaire du tibia du jeune rat hypophysectomisé. Ce test a été standardisé par Greenspan et coll. (1949). L'augmentation de l'épaisseur du cartilage s'avère proportionnelle à la dose d'hormone administrée. Ce test est environ 5 à 10 fois plus précis que celui fondé sur l'augmentation pondérale du rat hypophysectomisé.

Pour être considérée comme pure, l'hormone somatotrope doit comme toute protéine, satisfaire à un certain nombre de critères physico-chimiques : homogénéité électrophorétique, homogénéité d'ultra-

centrifugation, constantes de diffusion, constantes de solubilité et cristallisation. L'hormone somatotrope isolée par Li est une protéine, se comporte comme une substance unique et répond à tous les critères de pureté physico-chimiques exigés. Elle est relativement peu soluble dans l'eau, son point iso-électrique est à pH 6,85. Le poids atomique, déterminé par des expériences de pression osmotique est de 44.250. Un chiffre plus élevé : 47.300 est obtenu si on le calcule à partir des données analytiques. L'activité hormonale est détruite par hydrolyse pepsique et trypsique. L'hormone est thermo-labile à pH 7,0. La protéine est coagulée à 70/80° et son activité biologique est détruite. Elle est plus stable en milieu alcalin qu'en milieu acide. Smith, Wilhelmi et coll. (1949) ont analysé les constantes physico-chimiques de leur préparation cristalline. Il s'agit d'une substance homogène en milieu alcalin. En milieu acide à pH 4, elle forme des agrégats plus larges. Le poids moléculaire serait de 49.200.

L'analyse microbiologique (Li, Evans et coll. 1947-1948) conduit à penser que la molécule hormonale serait composée de 369 résidus d'acides aminés disposés en deux couches, l'une externe, formée de groupes polaires, l'autre interne, formée de groupes hydrophobes. La forme de la molécule serait allongée, ellipsoïde. Li a proposé la formule empirique suivante :

Arg 25 Asp32(Cy S)4 Glu42 (GLU-NH₂)30
Gly24 His8 Ileu14 Leu44 Lys23 Met9
Phe23 Try2 Tyr11 Val 16 X26(H₂O)y

La proportion des différents acides aminés contenus dans la molécule de l'hormone somatotrope est dans la limite des valeurs normales trouvées pour d'autres protéines. L'hormone somatotrope est dépourvue de groupements prosthétiques ; la présence des groupes thyrosine et amine libre semble essentielle pour le maintien de ses propriétés biologiques.

Au point de vue métabolique, la S.T.H. apparaît avant tout comme un facteur d'épargne. En préservant les protéines de leur désintégration et en activant les processus d'anabolisme elle favorise ainsi l'assimilation protéique. Cette propriété de la S.T.H., qu'elle ne partage avec aucune autre hormone est probablement déterminante pour son action stimulante sur la croissance. En effet, en diminuant le catabolisme et en stimulant l'anabolisme protéique, elle rend disponibles des quantités accrues de protéines qui entrent dans la voie de la synthèse pour être intégrées dans l'organisme et transformées en tissus néoformés. La S.T.H. s'oppose par là à l'A.C.T.H. qui favorise la désintégration des protéines en les faisant entrer dans la voie de la néo-glycogénèse.

L'hormone somatotrope augmente l'utilisation des graisses de l'organisme et accroît par suite la lipémie et son corollaire la cétonémie et abaisse le quotient respiratoire. Cette action catabolique est selon Young indépendante du régime alimentaire.

La S.T.H. est diabétogène dans les conditions où elle n'a pas d'effet sur la croissance. Elle n'exerce cette propriété que chez les sujets dont la croissance est terminée ou arrêtée. Cette

action serait due à la stimulation qu'exerce la S.T.H. sur la sécrétion par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas interne, du glucagon principe hyperglycémiant qui contre-balance l'action de l'insuline.

Vis-à-vis des protéines la S.T.H. est douée d'un pouvoir anabolique qui se traduit par :

- 1° - un abaissement du taux de l'azote urinaire et sanguin et du quotient respiratoire.
- 2° - une augmentation des synthèses des protéines.

Ce n'est pas seulement chez l'animal intact ou hypophysectomisé que la S.T.H. induit une rétention azotée mais aussi dans les cas où l'azoturie est pathologiquement augmentée comme par exemple au cours de la réparation des fractures osseuses (Benett et coll. 1946).

De cette action sur les protides résulte une accélération de la croissance qui porte à la fois sur les viscères, sur les muscles et sur les os.

La réaction des os à développement enchondral (vertèbres et tibia) est généralement conditionnée par l'état du cartilage de conjugaison. Avant sa soudure, la S.T.H. stimule la croissance en longueur et en épaisseur. Après sa soudure seule la croissance en épaisseur reste possible.

Les extraits ante-hypophysaires augmentent la rétention des éléments minéraux (phosphore, calcium, potassium, magnésium) qui participent au développement

du squelette et des tissus.

Les recherches de Li et coll. (1948) faites à l'aide du phosphore radioactif montrent que la synthèse des acides nucléiques diminue après l'hypophysectomie et augmente sous l'effet de la S.T.H. qui ne peut exercer cette fonction anabolique que si le foie (Frame et Russel 1946) et le pancréas endocrine (Young 1945 -1953 Milman et coll. 1951) sont intacts.

L'influence des phosphatases alcalines dans le développement squelettique est bien connue. L'hypophysectomie abaisse chez le chien comme chez le rat le taux des phosphatases alcalines du plasma. La S.T.H. provoque une augmentation du taux phosphatasique du plasma chez le rat normal et hypophysectomisé.

En raison du rôle primordial de l'enzyme dans la croissance osseuse (Moog 1946) on suppose que son augmentation est en rapport avec l'accélération de l'ostéogenèse, mais comme les phosphatases interviennent également dans la synthèse protéique il est possible que leur augmentation soit aussi liée à la fonction anabolique de l'hormone.

Y. Bourde et Jannelli avaient dès 1939 signalé les heureux résultats qu'ils avaient obtenus en injectant dans les foyers de fractures un extrait antehypophysaire.

En 1953, Laborit, Favre et coll. utilisèrent avec succès l'hormone somatotrope mais par voie générale, cette fois, pour traiter des fractures dont le cal tardait à se constituer et surtout à

se consolider. Et Burollet étudia cette méthode thérapeutique nouvelle dans sa thèse (Noulouse 1954). Plus récemment, Cordebar s'appuyant sur une expérience prolongée de cette médication vient de lui consacrer une nouvelle étude dans laquelle il rapporte quelques observations particulièrement démonstratives. Il met en évidence l'influence favorisante qu'exerce à doses relativement faibles l'hormone somatotrope sur la formation des cals de fractures. Et il obtient dans des délais minima une consolidation parfaite chez des sujets atteints de fractures compliquées et dont la guérison ne semblait a priori devoir se produire qu'après une immobilisation très prolongée. Sans doute la S.T.H. intervient-elle en favorisant du fait de son action pro-inflammatoire sur le foyer de fracture la formation du tissu fibreux qui sera à l'origine de la constitution du cal. Cette médication indispensable pour le traitement de lésions dont la cicatrisation s'avère problématique peut être également utilisée dans les fractures paraissant initialement bénignes pour en activer la consolidation et réduire les délais d'immobilisation du sujet.

C'est à partir de ces notions cliniques, physiologiques et expérimentales qu'ont été étudiés dans le service de notre Maître, le Docteur Layani, par Y. Chaouat et nous-même, 20 malades femmes présentant toutes un type clinique particulier.

LES OBSERVATIONS

-:-

Observation n° 1 -

Madame POI... M. âgée de 59 ans, entre dans le service pour lumbago aigu par porose osseuse post-castration avec polyalgies, hypotonie et hyperlaxité.

Elle avait subi une hystérectomie pour kyste de l'ovaire à l'âge de 32 ans.

C'est une malade amaigrie et asthénisée. Les radiographies du rachis et du bassin confirment la porose.

En avril 1954, on institue un traitement oestro-androgénique.

En décembre 1954, un traitement à la S.T.H. est pratiqué à raison de 3 injections par semaine pendant 4 semaines de 200 Unités.

Une deuxième cure de S.T.H. est faite en janvier 1955.

Ce traitement n'a donné aucun résultat positif. La glycémie est restée normale et la glycosurie est négative.

c

Observation n° 2 -

Madame LAF... L., âgée de 54 ans, entre dans le service pour algies lombaires, hypotonie musculaire et hyperlaxité ligamentaire.

Elle avait subi à 27 ans une hystérectomie pour fibrome. Les radiographies

objectivent une ostéose raréfiante. La phosphorémie est à 31 mg. Il s'agit d'une femme maigre, asthénique et souffrant de polyalgies à prédominance lombaire.

On entreprend un traitement oestro-androgénique puis, en mai 1954, on pratique 3 injections de 100 unités de STH par semaine pendant 4 semaines.

Dans l'ensemble, deux mois après, on note un mieux clinique : la malade est plus vive, moins fatiguée, plus active. Mais l'état radiologique reste inchangé et on ne note pas de glycosurie.

o

Observation n° 3 -

Madame RAB... S., âgée de 61 ans, vient consulter en avril 1954 pour des algies par ostéose raréfiante rachidienne diffuse post-ménopausique.

Elle est ménopausée à l'âge de 50 ans et 10 mois après surviennent ses polyalgies.

Par ailleurs, on note une hypotonie musculaire ainsi qu'une hyperlaxité ligamentaire. Elle avait maigri, était asthénique et son revêtement cutané était de mauvaise qualité, fripé et facilement décollable.

On entreprend un traitement oestro-androgénique, puis en décembre 1954, on pratique pendant deux semaines une injection intramusculaire de 2 ampoules de STH tous les deux jours.

Les dosages avaient été demandés auparavant :

FSH : 150 unités souris

17 céto-stéroïdes : 0,7 mg

11 oxystéroïdes : 4,3 mg
Phosphorémie : 41 mg
Glycémie : 0,90 g
Glycosurie : négative.

Ce traitement à la STH est un échec. Cette femme était fatiguée après chaque injection. Par ailleurs, elle a présenté un œdème vulvaire accompagné de prurit.

o

Observation n° 4 -

Madame MAR... M., âgée de 66 ans, ménopausée à 52 ans, entrée dans le service pour une arthrose sacro-iliaque avec ostéose raréfiante. On note chez elle un facteur psychique important à côté de son amaigrissement et d'une hypotonie musculaire avec hyperlaxité ligamentaire. Les radiographies pratiquées objectivent l'ostéose raréfiante diffuse du squelette. La phosphorémie est à 21 mg.

Non améliorée par le traitement oestro-androgénique, on essaie en octobre 1954 la STH à raison de 3 injections intramusculaires de 200 unités, par semaine, pendant 2 mois.

Les résultats sont nuls : les douleurs se seraient même accentuées. Cette malade est toujours psychasthénique. On n'a pas noté de glycosurie.

o

Observation n° 5 -

Madame NAP... H., âgée de 73 ans, entrée dans le service pour des lombalgies.

Elle est ménopausée à 50 ans. 5 ans après, elle présente des polyalgies dif-

fuses non systématisées sans atteinte articulaire.

Les radiographies de la colonne lombaire et du bassin nous montrent une grosse porose et des décalcifications, une cyphose dorsale ainsi que des calcifications aortiques.

Le taux sanguin du Phosphore est à 45,5 mg.

En septembre 1953, on entreprend un traitement oestroandrogénique qui ne l'améliore pas. En novembre 1954, on pratique un traitement à la STH.

On note une nette amélioration clinique. La phosphorémie est à 35 mg. On n'a pas noté de glycosurie.

c

Observation n° 6 -

Madame VAL... L. âgée de 71 ans, présente des dorsalgies par ostéose raréfiante.

Elle avait été ménopausée à 38 ans. On note cliniquement par ailleurs une hypotonie musculaire avec hyperlaxité ligamentaire, une mauvaise qualité du revêtement cutané.

Les radiographies pratiquées objectivent l'ostéose raréfiante diffuse.

Les dosages sont demandés :

FSH	: 150 unités souris
17 cétostéroïdes	: 4,5 mg
11 oxystéroïdes	: 10,4 mg
Phosphorémie	: 33 mg
Glycémie	: 0,84 g
Glycosurie	: négative

Un traitement oestro-androgénique est entrepris puis en novembre 1954, on pratique

15 injections de STH qui ne semblent pas améliorer la malade. En février 1955, on fait une 2ème cure à raison de 200 unités de STH 3 fois par semaine pendant 1 mois.

La malade n'est pas améliorée. On ne note ni hyperglycémie, ni glycosurie.

Observation n° 7 -

Madame CAP... M., âgée de 63 ans, entre dans le service pour algie de la hanche droite et lombo-sacralgie.

Elle a été ménopausée à l'âge de 53 ans. A l'examen, on note par ailleurs de l'asthénie, de l'hypotonie musculaire avec hyperlaxité ligamentaire. Son revêtement cutané est de mauvaise qualité, fripé, facilement décollable.

Les radiographies du bassin et du rachis lombaire montrent :

1° - une coxarthrie bilatérale avec auvent cotyloïdien et prolifération péri-capitale.

2° - une ostéose raréfiante relative du reste du squelette.

Le dosage des FSH urinaires est de 50 Unités souris.

En octobre 1954, on pratique 3 injections par semaine pendant 3 semaines de 200 unités de STH, puis trois injections de 100 unités pendant les 3 semaines suivantes. On note une amélioration clinique. Cette malade accuse une nette diminution des douleurs dorso-lombaires. L'état général est meilleur. Il existe une certaine euphorie. La glycémie est restée normale.

La glycosurie est négative. Les radiographies ne montrent pas de recalcification.

o

Observation n° 8 -

Madame MAN... B., âgée de 59 ans, entre dans le service pour des polyalgies. A 27 ans, elle avait subi une hystérectomie subtotale avec ovariectomie bilatérale. Les radiographies objectivent une ostéose raréfiante considérable de tout le rachis et du bassin avec vertèbres de poisson. D₈ et D₅ sont tassées de même que D₇ mais sans la moindre ostéophytose. Cet aspect radiologique contraste avec un aspect morphologique floride. Cette femme paraît dix ans de moins. Sa peau est normale, son faciès jeune.

Les dosages sont demandés :

FSH	: 75 unités souris
Phosphorémie	: 38,5 mg
17 cétostéroïdes	: 6,9 mg
11 oxystéroïdes	: 1 mg

En octobre 1954, on pratique 3 injections intra-musculaires par semaine de 200 unités de STH pendant un mois. On note une nette amélioration portant essentiellement sur l'état général et les douleurs. Deux autres séries de STH sont faites en janvier 1955 puis en mars 1955. L'amélioration clinique persiste.

o

Observation n° 9 -

Madame BER... G., âgée de 57 ans, vient consulter pour des algies de siège lombaire persistant depuis 30 ans et nette-

ment accentuées depuis la ménopause. Elle a maigri. Elle est hypotonique et présente une hyperlaxité ligamentaire. Les radiographies nous montrent une ostéose raréfiante rachidienne sans ostéophytose.

Les dosages biologiques sont demandés :

FSH	: 150 unités souris
Phosphorémie	: 34 mg
Glycémie	: 0,98
17 cétostéroïdes	: 1,6 mg
11 oxystéroïdes	: 0,87 mg

En mars 1955, on entreprend un traitement à la STH qui n'a pas d'effet sur l'ostéose raréfiante mais qui néanmoins entraîne une nette amélioration de l'état général. On note une reprise de poids et un certain degré d'euphorie.

o

Observation n° 10 -

Madame GRY... A., âgée de 50 ans, entre dans le service pour des polyalgies diffuses.

A 32 ans, elle subit une hystérectomie totale pour fibrome.

Les radiographies objectivent une ostéose raréfiante diffuse du squelette.

Le taux des FSH urinaires est de 50 unités souris et la phosphorémie est à 31 mg.

En janvier 1955, on entreprend pendant 2 mois un traitement à la STH à raison de 200 unités tous les 2 jours.

Les résultats sont moyens, portant essentiellement sur l'état général qui s'est

amélioré sensiblement et sur les algies qui sont moins importantes.

o

Observation n° 11 -

Madame Lho... G..., âgée de 50 ans, consulte pour des lombalgies permanentes depuis 4 ans.

A 30 ans, elle subit une hystérectomie. C'est une malade maigre, longiligne, nerveuse, irritable. Les radiographies nous montrent une ostéose raréfiante diffuse du squelette.

Les dosages :

FSH	: entre 100 et 150 U. souris.
17 cétostéroïdes	: 12,7 mg
11 oxystéroïdes	: 15 mg
Glycémie	: 0,90 g
Glycosurie	: négative.

On entreprend un traitement à la STH qui l'améliore nettement mais on note une glycosurie.

o

Observation n° 12 -

Madame DUB... B., âgée de 68 ans, entre dans le service pour des lombosacralgies.

Elle est ménopausée à 50 ans. Les radiographies nous montrent une ostéose raréfiante rachidienne diffuse avec scoliose et cyphose dorsale haute.

Les dosages :

FSH	: >150 unités souris
Phosphorémie	: 42 mg
Glycémie	: 0,99 g
11 oxystéroïdes	: 1,3 mg
créatinurie	: 0,91 mg

en mars 1955, on pratique 3 fois par semaine pendant un mois une injection de 200 unités de STH. La malade se sent très améliorée. Elle aurait grossi de 400 grammes. La phosphorémie de 42 mg passe à 35 mg. Puis, quelque temps après, les douleurs réapparaissent : on lui fait 7 injections de placebo STH ; elle se sent de nouveau améliorée. On ne note pas de glycosurie.

o

Observation n° 13 -

Madame MAR... A., âgée de 41 ans, consulte pour des polyalgies.

A l'âge de 24 ans, elle est castrée chirurgicalement. On note une hypotonie musculaire ainsi qu'une hyperlaxité ligamentaire.

Les dosages :

FSH	: 150 U. souris
17 cétostéroïdes	: 4,2 mg
11 oxystéroïdes	: 5 mg
Phosphorémie	: 29 mg

Les radiographies du bassin et de la colonne lombaire et dorsale nous montrent une ostéose raréfiante diffuse.

On entreprend un traitement à la STH à la suite duquel elle est nettement

améliorée : son état général est meilleur, sa force musculaire a augmenté mais elle présente une polyurie nocturne - pas de glycosurie.

o

Observation n° 14 -

Madame TES... A., âgée de 68 ans, vient consulter pour des dorsalgies moyennes. Elle est ménopausée à 53 ans. On note chez cette malade, à côté de ses polyalgies une fonte musculaire surtout des masses paralombaires ainsi qu'une hypotonie musculoligamentaire.

Les radiographies objectivent une ostéose raréfiante diffuse du squelette.

Les dosages :

FSH	> 150 unités souris
17 cétostéroïdes	1,8 mg
11 oxystéroïdes	0,83 mg
Phosphorémie	32 mg

En juillet 1954 on pratique 3 injections par semaine pendant 1 mois de 200 unités de STH. Ce traitement l'améliore : elle souffre moins ; son état général est beaucoup mieux, elle est plus vive, son moral est meilleur et elle a grossi. On ne note pas de glycosurie.

o

Observation n° 15 -

Madame HET... M., 65 ans, vient consulter pour des algies dorso-lombaires.

Les radiographies nous montrent une ostéose raréfiante.

Les dosages P = 35 mg
Glycémie : 1,16 g

On entreprend un traitement à la STH
à raison de 100 unités tous les 2 jours pen-
dant 1 mois.

Les effets sont moyens et portent sur-
tout sur l'état général. On ne note pas
de glycosurie.

o

Observation n° 16 -

Madame FOU... J. Agée de 78 ans, vient
pour des polyalgies. Elle est ménopausée
à 54 ans. Les radiographies montrent une
ostéose raréfiante sénile importante.

Les dosages :

F.S.H.	> 150 U.S.
17 cétostéroïdes	14,2 mg
11 oxystéroïdes	11,6 mg
Phosphorémie	28 mg
Glycémie	0,91 g
Glycosurie	négative.

On pratique pendant un mois trois injec-
tions par semaine de 200 unités de STH.

L'état général est meilleur mais elle
souffre toujours.

o

Observation n° 17 -

Madame Mon... M., Agée de 65 ans, con-
sulte pour des lombalgies très vives qui
la clouent au lit.

Elle a été castrée à 33 ans.

Elle présente par ailleurs de l'asthénie ainsi qu'une hyperlaxité ligamentaire.

Les dosages :

FSH	entre 100 et 150 unités souris
17 cétostéroïdes	3,9 mg
11 oxystéroïdes	8 mg

Les radiographies nous montrent une ostéose raréfiante diffuse du squelette.

En mars 1955, on entreprend un traitement à la STH pendant 6 semaines à raison de 3 injections par semaine de 200 unités. Dès le début du traitement, on note une amélioration très importante : son appétit augmente, elle peut dormir et peut se passer des antalgiques. Elle ne souffre plus et a repris du poids (1 kg 400). Son rachis est indolore et de mobilité normale.

On note cependant pendant le traitement des mictions nocturnes mais pas de glycosurie.

o

Observation n° 18

Madame PET... M., entre dans le service pour des polyalgies diffuses.

Elle présente à l'examen une hypotonie musculaire avec hyperlaxité ligamentaire. Son revêtement cutané est de mauvaise qualité.

Les dosages :

FSH	150 unités souris
17 cétostéroïdes	2,6 mg

11 oxystéroïdes 1,50 mg
Glycémie 1,26 g
Glycosurie négative

Les radiographies objectivent l'ostéose raréfiante diffuse du squelette.

Deux séries de STH lui sont faites. On note une amélioration subjective, une augmentation de la vitalité, une reprise de poids (1 kg). On n'observe pas de glycosurie.

o

Observation n° 19 -

Madame HER... E., âgée de 65 ans, entre dans le service pour une ostéose raréfiante de la post-ménopause révélée fortuitement à l'occasion d'un traumatisme sur la voie publique.

Elle est ménopausée à 46 ans. Elle est porteuse d'un rhumatisme dégénératif aux mains et aux genoux avec craquements. Sa peau est fine et sèche. Le traumatisme révélateur de l'ostéose raréfiante a coïncidé avec l'apparition de polyalgies.

Les radiographies nous montrent une ostéose raréfiante diffuse avec aspect ballonisé des disques du rachis lombaire.

La phosphorémie est à 34 mg.

En décembre 1954, on entreprend un traitement à la STH à raison de 3 injections par semaine, pendant un mois, de 200 unités. Elle se sent moins fatiguée mais présente toujours des douleurs en ceinture le soir.

On ne note ni glycosurie, ni polyurie. En février 1955, une nouvelle série de

STH est faite. Cliniquement, elle se sent mieux, est plus forte et marche beaucoup mieux qu'auparavant. Les douleurs ont nettement régressé.

On ne note pas de modification radiologique de l'ostéose raréfiante ni de polyurie.

o

Observation n° 20 -

Madame BLI... E., âgée de 78 ans, consulte pour des douleurs de la hanche droite ayant débuté depuis de nombreuses années. Les radiographies nous montrent une ostéose raréfiante sénile considérable ainsi qu'une coxarthrie droite avec gros remaniement de la tête fémorale et de multiples géodes.

En mai 1954, on pratique 15 injections de 200 unités de STH.

On observe de très bons résultats : les douleurs ont disparu et l'état général s'est nettement amélioré. Elle dort bien et l'appétit est meilleur. Les nouvelles radiographies après traitement nous montrent une recalcification de la tête du fémur qui est indiscutable : les géodes sont cernées et les contours de la tête du fémur sont nettement recalcifiés. Le reste du squelette n'est pas modifié de façon sensible. On ne note pas de glycosurie.

TABLEAU RECAPITULATIF
DES OBSERVATIONS

- 0 -

Obs n°	Noms	F.S.H.	17 céto mg/24h	11 oxy mg/24h	Glycémie en g
1	PCI. M.59 a				
2	LAF. L.54 a				
3	RAB. S.61 a	150 U.S.	0,7	4,3	0,90
4	MAR. M.52 a				
5	NAP. H.73 a				
6	VAL. L.71 a	150 U.S.	4,5	10,4	0,84
7	CAP..M.63 a	50 U.S.			1,4
8	MAN. B.59 a	75 U.S.	6,9	1	
9	BER. G.57 a	150 U.S.	1,6	0,87	0,98
10	GRYN.A.50 a	50 I.S.			
11	LHO. G.50 a	100<FSH	12,7	1,5	0,90
12	DUB. B.68 a	<150 >150 US		1,3 0,91	0,99
13	MAR. A.41 a	150 US		5	
14	TES. A.68 a				
15	HET. M.65 a				
16	FOU. J.78 a				
17	MON. M.65 a				
18	PET. M.	150	2,6	1,50	1,26
19	HER. E.65 a				
20	BLI. E.78 a				

Glycosu- rie	Hyper- laxité	Phospho- rémie	Effets
0	+		(-) Nuls
0	+++	31 mg	(++) Amélioration clinique
0		41 mg	(-) Echec + oedème vulvaire et prurit
0		21 mg	(-) Nuls
0		45,5 puis 35	(++) Nette améliora- tion clinique
0		33	(-) non améliorée
0			(++) Nette améliora- tion
0		38,5	(++) Nette améliora- tion
C	+	34	Effet moyen (+) Reprise de poids
0		31	(+) Effet moyen
(+)			(++) Amélioration
C		42 puis 35	(+) Effet moyen
0		29	(++) Amélioration clinique
0		32	(++) Amélioration reprise de poids
0		35	(+) Effet moyen
0		28	(-) Echec
0			(+) Effets moyens
0			(++) Améliorée reprise de poids
0		34	(++) Amélioration
0			(++) Amélioration

En résumé, nous avons chez vingt malades institué un traitement à la S.T.H. avec les modalités suivantes : trois injections intra-musculaires par semaine, pendant quatre semaines, de 200 unités. Souvent, après un mois de repos, nous avons pratiqué une deuxième cure identique à la première.

LES RESULTATS -

Les résultats ont été dissociés. Cette thérapeutique nouvelle des ostéoses raréfiantes de la castration et de la ménopause a eu un effet constant sur l'état général. Toutes les malades améliorées ont ressenti un effet euphorisant. Chez 10 malades, les douleurs osseuses ont totalement disparu. Cinq ont vu leurs douleurs diminuer d'une manière notable. Cinq n'ont pas dans ce domaine ressenti d'effet heureux. Mais chez les malades très améliorées, il n'y a pas eu de recalcification objective au niveau des os. Toutes les malades ont présenté une amélioration du revêtement cutané. Trois malades ont eu une reprise importante de poids.

LES INCIDENTS -

Les dangers de cette thérapeutique résident dans la possibilité de glycosurie. Nous n'avons constaté qu'un seul cas. On sait que l'hormone somatotrope est diabétogène dans les conditions où elle n'a pas d'effet sur la croissance. (TRECOLIERE S.) "L'effet diabétogène et l'effet sur la croissance semblent deux alternatives offertes à l'hormone de croissance".

Il faut aussi penser à la possibilité,

non négligeable, de multiplication des processus cellulaires. La S.T.H. serait une hormone cancérophile.

Cependant, Evans et coll. ont suggéré que la stimulation excessive de la croissance, sous l'influence de la S.T.H., modifierait l'activité fonctionnelle de l'hypophyse et conduirait à l'élaboration d'une nouvelle substance ante-hypophysaire "cancérigène" qui serait responsable du développement tumoral. Seror d'Alger constate l'éclosion de tumeurs métastatiques chez un malade atteint d'un cancer du rectum et traité par la S.T.H. Nous n'avons pas constaté de tels accidents.

Par contre, 2 malades ont présenté (elles ne sont pas comprises dans cette étude, car le traitement a été précocement arrêté) des manifestations cutanées à type de prurit, et l'une des 2 malades a présenté un très important oedème vulvaire.

Sur 20 observations d'ostéoses raréfiantes secondaires à la suppression de l'activité ovarienne et traitées par la S.T.H. nous pouvons relever :

- 5 échecs
- 5 résultats moyens
- 10 bons résultats.

Mais il faut bien remarquer que radiologiquement, nous n'avons pu noter de recalcification objective du système osseux, sauf dans une observation qui a concerné une ostéose raréfiante associée à une coxarthrose.

LES RESULTATS

ont porté essentiellement sur :

- 1° - la sédation des douleurs
- 2° - l'amélioration de l'état général
- 3° - l'amélioration de la vitalité,
ces malades devenant plus toniques,
plus vivantes.
- 4° - la qualité du revêtement cutané.

C'est une THERAPEUTIQUE qui est donc valable et dont les inconvénients sont minimes, si l'on sait surveiller le traitement qui n'agit vraisemblablement pas par action directe sur le métabolisme calcique, mais sur la matrice protidique en favorisant son rôle calcifixateur.

L'absence de recalcification objective radiologique n'est pas pour étonner. Elle n'a jamais, non plus, été constatée à la suite des traitements oestroandrogéniques qui sont cependant de bons traitements d'ostéoses raréfiantes. Ce n'est pas sur la recalcification que doivent se juger les critères thérapeutiques, mais beaucoup plus sur les signes fonctionnels. L'os vieilli est un os raréfié et douloureux. La suppression de la douleur est le meilleur gage de l'effet thérapeutique.

LES RAISONS DES ECHECS pourraient très bien s'expliquer, tout au moins partiellement, par la qualité de la somatotrophine française dont les effets semblent différents de ceux obtenus avec l'hormone utilisée par Evans.

La S.T.H. s'emploie, par ailleurs, par voie intra-musculaire et s'élimine très rapidement. Carballeiria et coll. (1952) ont obtenu par injection intra-veineuse de S.T.H. une fixation d'azote chez l'homme; pour eux, les échecs cliniques seraient dus au fait que la S.T.H. subit rapidement une inhibition locale chez

l'homme lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire.

EN CONCLUSION : cette thérapeutique par la S.T.H. n'est pas à proposer de première intention. On doit rechercher ses résultats quand la thérapeutique oestro-androgénique n'a pas apporté d'amélioration fonctionnelle.

Elle paraît cependant plus logique, du moins du point de vue physio-pathogénique. On peut donc penser que lorsqu'on aura une S.T.H. plus active, cette thérapeutique pourra être instituée avec une chance valable pour prendre le relais du traitement actuel oestro-androgénique dans les ostéoses raréfiantes. Les effets de la S.T.H. sont actuellement trop inconstants pour remplacer une thérapeutique éprouvée, mais dans les cas où les thérapeutiques oestro-androgéniques ont été sans effet, la S.T.H. peut se présenter comme une thérapeutique de relais, non négligeable.

CONCLUSIONS

-:-

Ce travail avait pour but de rapporter les conclusions de l'étude clinique portant sur 20 malades présentant une ostéose raréfiante secondaire à la suppression ovarienne et traitées par la somatotrophine.

L'hypothèse de ce travail a été basée sur les constatations cliniques suivantes : lors de la suppression de l'activité ovarienne on peut constater l'apparition de 2 types de manifestations cliniques :

- dans un premier groupe de sujets apparaissent des manifestations arthrosiques, une prise de poids, un faciès pseudo-acromégaloïde, une peau épaissie.

- dans un deuxième groupe, au contraire, les sujets présentent des polyalgies siègeant surtout au niveau de l'axe pelvo-rachidien. Amaigries, à la peau fripée, facilement décollable, aux muscles atrophiés, avec hyperlaxité ligamentaire, ces malades sont habituellement frêles, anxieuses, déprimées.

Ces constatations cliniques ont amené à penser que la suppression de l'ovaire déséquilibrait le triangle hypophyso-surrénalo-ovarien et libérait sans contrepartie la formation de stimulines hypophysaires. La prééminence de la formation de S.T.H. serait à la base des manifestations anabolisantes, tandis que la prééminence de libération d'A.C.T.H. serait

responsable des manifestations cataboliques.

Expérimentalement, les éléments de déséquilibre de ce triangle ont été prouvés dans la thèse de Y. Chaouat.

A partir de ces hypothèses cliniques et pathogéniques, V. Abitbol a montré dans sa thèse le rôle calcifixeur de la S.T.H. sur la matrice protidique osseuse de la rate sénile et castrée.

Cette thèse rapporte les résultats cliniques du traitement de 20 ostéoses raréfiantes secondaires à la suppression de l'activité ovarienne par l'hormone somatotrope.

Les résultats sont inconstants. L'hormone somatotrope a toujours amené une amélioration de l'état général, une reprise de la vitalité, une amélioration du revêtement cutané et dans bon nombre de ces observations une suppression des phénomènes douloureux. Mais elle n'a jamais permis de constater même à long terme une recalcification objective du système osseux. Elle apparaît cependant comme une thérapeutique de valeur dans les ostéoses raréfiantes pouvant dans certains cas prendre le relais des thérapeutiques oestro-androgéniques. Elle n'en a pas les inconvénients sur la libido et les caractères sexuels secondaires, mais peut dans certains cas s'accompagner de phénomènes d'intolérance, de glycosurie.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : F. COSTE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

LABORIT, A. FAVRE, DUCHESNE, DECHEN, BASTIT
Essai d'utilisation d'une somatotro-
phine hypophysaire en pathologie gé-
nérale
Presse Médicale n° 53 du 15-8-1953
p. 1085

LABORIT, FAVRE, DECHEN, BASTIT
Place de la somatotrophine dans les
méthodes d'hibernothérapie
Presse Médicale n° 62 3-10-1953 p.1249

TREMOLIERES
L'hormone de croissance hypophysaire
Presse Médicale n° 14 23-2-1955 p.24

RAVINA et PESTEL
Action de l'hormone somatotrope sur
les escarres de decubitus et les trou-
bles neurotrophiques
Presse Médicale n° 16 2-3-1955 p.305

H. TUCHMANN, DUPLESSIS
L'hormone de croissance ante-hypophy-
saire
Presse Médicale n° 43 21-6-1952 p.949

Ch. MATTEI et coll.
Le syndrome carentiel des gastrecto-
misés. Résultats spectaculaires de
l'hormone somatotrope
Presse Médicale n° 8 28-1-1956 p.169

H. TUCHMANN, DUPLESSIS et L. MERCIER PARROT
Hypophyse et développement pré-natal.
L'hormone somatotrope est-elle res-

ponsable du gigantisme foetal ?
Presse Médicale n° 86 25-12-1955 p.1831

R. CORDEBAR et GUILLERMAN
L'action de l'hormone somatotrope sur
la consolidation osseuse
Presse Médicale n° 64 25-2-1956 p.363

Y. LAGRUE
Les anabolisants
Semaine des Hôpitaux 32ème année n° 3
mars 1956 TH. 225

Y. CHAOUAT
L'ostéose de castration
Thèse Paris 1953

V. ABITBOL
L'ostéose de la sénilité
Thèse Paris 1956

H. TUCHMANN DUPLESSIS
Hormones hypophysaires somatotrope
et corticotrope. Croissance et métabolisme
Masson Editeur 1956

SELYE, BOIS
Etudes expérimentales sur le rôle de
la surrénale dans la stimulation de la
croissance somatique par la somatotro-
phine hypophysaire
Semaine des Hôpitaux du 6-10-1955 p.
3075

J. SEROR
Bulletin Algérien de Cardinologie
1954 n° 24 p. 471.

BOURDE
Traitement des retards de consolida-
tion osseuse par l'hormonothérapie
hypophysaire intra-focale
Acad. Chirur. 8-11-1939

GUILLERMAN

Les indications thérapeutiques actuelles de l'hormone somatotrope
Revue du Praticien 11-1-1957

M. PESTEL

L'hormone somatotrope du lobe antérieur de l'hypophyse
Presse Médicale 4-4-1953

SIMMONET

L'hormone somatotrope.
Ann. de Pédiatrie 10-7-1955

SIMMONET, THIEBLOT et SEGAL

Etude sur l'influence de l'hormone somatotrope vis-à-vis de l'atrophie surrénalienne déterminée par la cortisone
Jour. Physiol. N° I 1955

DARNAUD, DENARD, MOREAU, MYMART

Hormone de croissance hypophysaire et diabète
Le Diabète oct. 1954 p. 161

GIRARD G. H. BAUFLE et J. BAUFLE

L'hormone somatotrope en gériatrie
Revue Med. Franche-Comté 15-10-1954

CLAVERT

Thèse Paris 1947

CLAVERT et BENOIT

Compte rendu Société de Biologie
1942 509

d'ALLEMAGNE

Données récentes sur la nature et le métabolisme de l'os

d'ALLEMAGNE, BRASSEUR et MELON

Bulletin Société de chimie 1949
109

d'ALSACE

La castration ovarienne et les troubles du métabolisme à propos d'ostéopathie douloureuse succédant à la ménopause artificielle. Thèse Paris 1926.

M.P. WEILL

Le rhumatisme de la ménopause
Jour. Med. France 18/3/1928
Rhumatisme et Ménopause
Vie Médicale février 1949

ALBRIGHT et coll.

Post-Menopausal osteoporosis
A. American Physician 298 305 1940

ULRICH, COPP, ASHY et RHEINARDT

Les effets de l'A.C.T.H. sur le métabolisme du Ca radioactif des rats normaux et hypophysectomisés
Endocrinology 245-248 mars 1951

EVANS H.M. et SIMPSON M.E.

Anat. Rec. 48 43 1931

SILBERBERG et coll.

1942 Endocrinology 31 410
1945 Arch. Path. 39 381

LAYANI F.

Rhumatisme endocrinien
Semaine des Hôp. p. 628 1948

LAYANI F.

Rhumatisme et Hypophyse
Semaine des Hôp. 6 janvier 1954

BENEDICT E.B., PUTNAM et TEEL

American J. Med. Sc. 179 489 1930

LI et EVANS H.M.

1944 Science 99 183

EVANS H.M. et coll.

1948 Growth 12 15

SIMPSON M.E. et coll.
1949 Growth 13 151

LI
1945 J. Am. Chem. 67 1065

WILHELMI et coll.
1948 J. Biol. Chem. 176 735

GREENSPAN et coll.
Endocrinology 45 455.

SMITH E.L., WILHELMI et coll.
1949 J. Biol. Chem. 177 305

BUROLLET
Thèse Toulouse 1954

LI. CH et EVANS H.M.
1947 Vit. a. Horm. 5 197

LI et EVANS H.M.
1948 in Pincus et Thimann
The Hormones vol. I 631

BENETT et coll.
1946 Proc.Soc.Exp. Biol.a.Med.
39 63

LI et coll.
1948 Growth 12 39

FRAME E.G. et RUSSEL J.A.
1946 Endocrinology 39 420

YOUNG F.G.
1953 Recent Prog. in Horm. Res. 8
498

MILMAN et coll.
1951 Am. J. Physiol. 166 354

MOOG
1946 Biol. Rev. Cambridge Phil.
Soc. 21 41

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
Introduction	15
Les bases cliniques du travail	15
Les travaux expérimentaux antérieurs	19
Rappel physiologique de la nature et du rôle de l'hormone somato- trope	22
Les Observations	29
Tableau récapitulatif des obser- vations	43
Conclusions	50
Bibliographie	52

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

